

Інгібування ангіотензинперетворювального ферменту за допомогою квінаприлу зменшує ступінь ендотеліальної вазомоторної дисфункції у пацієнтів з ішемічною хворобою серця

Дослідження TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction)

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) можуть протидіяти шкідливим ефектам зростання рівнів реніну та ангіотензину II у пацієнтів з гіпертензією, застійною серцевою недостатністю і гострим інфарктом міокарда. Ендотеліальні клітини можуть синтезувати свої власні компоненти ренін-ангіотензинової системи. Констриктивним ефектам тканинного АПФ, які відбуваються через цей локально генерований ангіотензин II та інші вироблені ендотелієм констриктивні фактори, у нормі протидіє первинний, вироблений ендотелієм релаксуючий фактор – оксид азоту. Однак якщо ендотелій пошкоджений, коронарні артерії і резистентні судини втрачають здатність повністю дилатуватися із залученням цього ендотеліязалежного шляху. Ендотеліальна дисфункція може бути одним із перших кроків у розвитку явного атеросклерозу. Існують докази того, що в коронарних артеріях людини відбувається опосередкована через ендотелій вазодилатація, яка є важливою як патофізіологічно, так і клінічно, і ця функція порушена в пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС).

Дослідження на тваринах з моделями гіперхолестеринемії засвідчили, що інгібітори АПФ відіграють безпосередню роль у поліпшенні ендотеліальної функції. Інгібітори АПФ також пригнічують ключові клітинні етапи гіперплазії інтими після пошкодження ендотелію балоном. Механізми, які є підґрунтям знахідок, отриманих у дослідженнях на тваринах, і постульованих ефектів у людей, багатofакторні. Пригнічення ангіотензину II інгібує індукцію гіпертрофії і проліферації непосмугованих м'язових клітин судин, стимуляцію різних стимулюючих ріст факторів, а також генерування супероксидного аніона, який може викликати деградацію оксиду азоту. Іншими потенційними протиатеросклеротичними ефектами інгібіторів АПФ є антагонізм макрофагальної функції і міграції в доповнення до інгібування симпатичної нервової системи. Крім того, інгібітори АПФ протидіють розпаду брадикініну і, таким чином, сприяють вивільненню оксиду азоту, який є ключовим медіатором вазодилаторної, антиагрегаційної та антипроліферативної функції ендотелію.

Квінаприлу гідрохлорид є інгібітором АПФ, який характеризується коротким періодом напівжиття у плазмі і потужною афінністю до зв'язування як з АПФ плазми, так і з тканинним АПФ.

Метою дослідження TREND було визначити, чи може інгібування АПФ за допомогою квінаприлу зменшити ступінь ендотеліальної дисфункції у нормотензивних пацієнтів з ІХС, у яких не було дисфункції лівого шлуночка і вираженої дисліпидемії.

Методи

Популяція пацієнтів

129 пацієнтів із задокументованим коронарним атеросклерозом було рандомізовано для подвійного сліпого прийому квінаприлу 40 мг або плацебо один раз на день після вихідної оцінки ступеня ендотеліальної дисфункції. Пацієнтів включали в дослідження, якщо вони мали ураження однієї або двох коронарних артерій (стеноз >50%), які потребували нехірургічної процедури ревазуляризації, а також ураження однієї з коронарних артерій зі ступенем стенозу <40%, на якій раніше не було втручання. Таку артерію вважали цільовою артерією і в ній оцінювали ступінь ендотеліальної дисфункції (визначали як констриктивну реакцію [≥5% зменшення середнього діаметра просвіту] або відсутність реакції на ацетилхолін [<5% змін середнього діаметра просвіту]).

Дизайн дослідження

Пацієнтам відміняли всі вазоактивні медикаменти, за винятком бета-блокаторів і сублінгвальних нітратів, принаймні за 12 год до дослідження. Під час катетеризації спочатку ідентифікували цільову коронарну артерію і робили вихідну ангіограму. Після цього двічі проводили інтракоронарну інфузію ацетилхоліну (10^{-6} і 10^{-4} моль/л). Після кожної інфузії повторно виконували ангіограму. Потім вводили болюс нітрогліцерину, після чого знову фіксували ангіограму. Після завершення цих етапів дослідження пацієнту проводили клінічно показану процедуру ревазуляризації на інших коронарних артеріях. Після виконання вихідної катетеризації пацієнтів рандомізували на прийом квінаприлу або плацебо. Через 6 міс лікування виконували аналогічне дослідження з введенням ацетилхоліну.

Кількісна коронарна ангіографія

Усі знімки аналізувалися сліпим методом в одній ангіографічній лабораторії із застосуванням стандартних цифрових ангіографічних методик. Визначали середній діаметр цільових сегментів до інфузії ацетилхоліну, після кожної інфузії і після введення нітрогліцерину. Реакцію сегментів цільової артерії розраховували як відсоток змін середнього діаметра до і після інфузії.

Результати

Вихідні характеристики пацієнтів

Загалом рандомізували 129 пацієнтів (квінаприл – 64 і плацебо – 65). Фракція викиду лівого шлуночка у пацієнтів була >40% і середній вік становив 58,6±1,3 року. Вихідні характеристики пацієнтів були подібними. Середній вихідний відсоток стенозу цільових артерій був 25%. Середній діаметр цільових сегментів становив від 2,0 до 2,2 мм.

Спостереження в динаміці

Після 6 міс терапії повторне дослідження виконали 105 пацієнтам. 24 пацієнти відкликали згоду на участь у дослідженні. 6 пацієнтів із цих 24 вибули з дослідження внаслідок побічних ефектів.

Вазомоторна функція коронарних артерій

Перед рандомізацією ступінь індукованої ацетилхоліном вазоконстрикції цільового сегмента артерії був подібним у групі квінаприлу і групі плацебо. Перша інфузія ацетилхоліну (10^{-6} моль/л) викликала 5% середню констриктивну реакцію в обох групах лікування, а друга

інфузія (10^{-4} моль/л) – середню констриктивну реакцію 9,4 і 14,3% у групі плацебо і групі квінаприлу (p=НД). Через 6 міс лікування у групі плацебо не було змін у реакції на ацетилхолін, тоді як група квінаприлу продемонструвала суттєво меншу констриктивну реакцію

(1,6 і 2,3%) порівняно з вихідними даними (6,1 і 14,3%; p<0,014).

Позитивні результати не обмежувалися лише цільовими сегментами коронарних артерій. Реакція усіх сегментів була паралельною реакції цільових сегментів (табл.). І знову ж таки лише група квінаприлу засвідчила зменшення ступеня констриктивної реакції через 6 міс лікування. Відмінність у реакції між групою плацебо і групою квінаприлу була суттєвою, коли порівнювали як відсоток змін (p=0,0004), так і абсолютні зміни (p=0,018). Аналіз реакції на болюс нітрогліцерину не виявив відмінностей між групами лікування.

Продовження на стор. 6.

Таблиця. Реакція коронарних сегментів: відсоток змін середнього діаметра після інфузій ацетилхоліну

Концентрація ацетилхоліну	Група плацебо	Група квінаприлу	P
Цільовий сегмент	n=54	n=51	
Реакція до лікування			
10^{-6} моль/л	-4,4±2,3	-6,1±2,4	0,125
10^{-4} моль/л	-9,4±2,3	-14,3±2,5	
Реакція через 6 міс лікування			
10^{-6} моль/л	-4,5±2,3	-1,6±2,4	0,014
10^{-4} моль/л	-10,5±2,3	-2,3±2,5	
Зміни від вихідного рівня			
10^{-6} моль/л	-0,1±2,8	4,5±3,0	0,002
10^{-4} моль/л	-0,8±2,9	12,1±3,0	
Усі сегменти	n=202	n=178 II n	
Реакція до лікування			
10^{-6} моль/л	-1,5±1,1	-2,3±1,2	0,33
10^{-4} моль/л	-4,3±1,8	-6,2±1,9	
Реакція через 6 міс лікування			
10^{-6} моль/л	-2,8±0,9	-1,8±1,0	0,0004
10^{-4} моль/л	-6,9±1,9	-2,4±2,0	
Зміни від вихідного рівня			
10^{-6} моль/л	-1,4±1,5	0,6±1,6	0,018
10^{-4} моль/л	-2,4±2,3	3,4±2,3	

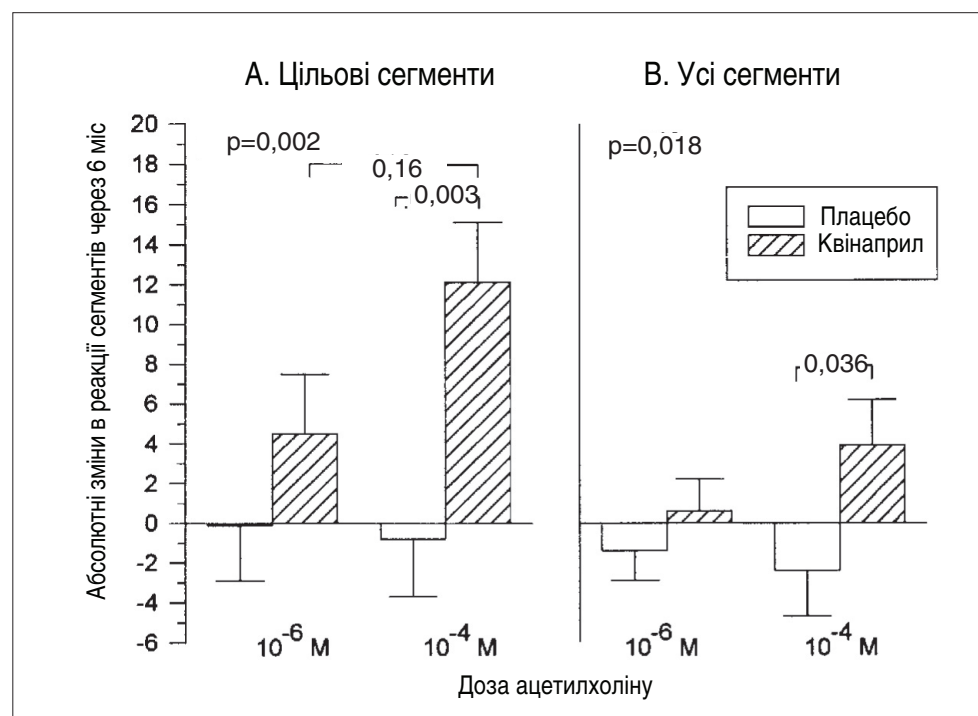


Рис. 1. А. Параметр первинної ефективності (абсолютні зміни реакції цільових сегментів через 6 міс лікування, які виражені як відсоток ± СВ) для двох концентрацій ацетилхоліну. В. Аналіз усіх сегментів. Загальна відмінність у реакції між групами плацебо і квінаприлу була суттєвою для аналізу цільових сегментів (p=0,002) і для всіх сегментів (p=0,018). При дозі ацетилхоліну 10^{-4} моль/л відмінність між групами плацебо і квінаприлу була суттєвою як для аналізу цільових сегментів (p<0,0003), так і для всіх сегментів (p=0,036).

Інгібування ангіотензинперетворювального ферменту за допомогою квінаприлу зменшує ступінь ендотеліальної вазомоторної дисфункції у пацієнтів з ішемічною хворобою серця

Дослідження TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction)

Продовження. Початок на стор. 5.

На рисунку 1 показано абсолютну реакцію цільових сегментів (первинна кінцева точка дослідження), а також реакцію усіх сегментів. Цей рисунок особливо наочно демонструє, що найбільш драматичні відмінності виявилися при найбільшій дозі ацетилхоліну. На рисунку 2 (цільові сегменти) і рисунку 3 (усі сегменти) показано зміни середнього діаметра сегментів, згруповані відповідно до дози ацетилхоліну. Обидва рисунки підтверджують, що патологічна реакція у групі плацебо зберігалася при кожній дозі ацетилхоліну, у групі плацебо не відбулося поліпшення через 6 міс,

а реакція у групі квінаприлу через 6 міс при дозі ацетилхоліну 10^{-4} моль/л була покращена як порівняно з групою плацебо, так і порівняно з вихідними даними у групі квінаприлу. На доповнення до цього рисунок 3 (усі сегменти) засвідчує, що у групі квінаприлу спостерігалася суттєве поліпшення порівняно з групою плацебо навіть при найнижчій дозі ацетилхоліну ($p=0,002$).

Частота виникнення екстремальної реакції на інфузію ацетилхоліну

Найбільш екстремальною реакцією на інфузію ацетилхоліну може бути раптова

і повна оклюзія артерії. Через 6 міс така екстремальна реакція виникала рідко, але була тенденція до того, що така реакція частіше розвивалася у групі плацебо порівняно з групою квінаприлу (9,3 на противагу 2,0%; $p=0,131$). На початку дослідження у 83 пацієнтів виявляли вазоконстрикцію на всі дози ацетилхоліну. Через 6 міс у 7,1% пацієнтів з групи плацебо порівняно з 22% пацієнтів з групи квінаприлу ($p=0,022$) виявили повну реверсію вазоконстрикції, тобто виникала вазодилатація на обидві дози ацетилхоліну.

Предиктори поліпшення ендотеліальної функції

Щоб ідентифікувати предиктори поліпшення ендотеліальної функції, використали модель логістичної регресії. Єдиним незалежним предиктором було призначення квінаприлу.

Обговорення

Наші результати свідчать про те, що через 6 міс лікування квінаприлом, інгібітором АПФ з високою афінністю щодо зв'язування з тканинами, поліпшується ендотеліальна вазомоторна функція у нормотензивних пацієнтів з ІХС, збереженою функцією лівого шлуночка і мінімальною або незначною дисліпідемією. Цей часовий проміжок подібний до проміжку, протягом якого виявляли ефект лікування на ендотеліальну дисфункцію на тлі призначення статинів з/без антиоксидантів. Дійсно, хоча було засвідчено, що гостра інфузія квінаприлу стимулює опосередковану через оксид азоту вазодилатацію в артеріях передпліччя у гіпертензивних пацієнтів, дослідження TREND доводить, що поліпшення ендотеліальної функції зберігається навіть через 72 год після припинення лікування.

Ендотеліальна дисфункція є ранньою маніфестацією пошкодження судин і певною мірою опосередковується через підвищені рівні в плазмі і тканинах ангіотензину II. Недавні довготривалі дослідження із застосуванням інгібіторів АПФ у пацієнтів зі зниженою функцією лівого шлуночка засвідчили зниження частоти виникнення коронарних подій. Одним із патогенетичних факторів, який є спільним як для серцевої недостатності, так і для ІХС, є пошкодження ендотелію. Вважають, що ендотеліальна дисфункція перериває нормальний вазомоторний тонус через різні шляхи. При ендотеліальній дисфункції може потенціюватись ефект ендотеліального констриктивного фактора ендотеліну-1, який вважається одним з найпотужніших ендогенних вазоконстрикторів. Підвищення рівнів ангіотензину-II, імовірно, викликає індукцію активації ендотеліну. Така активація також полегшує конверсію ангіотензину I в ангіотензин II, що є механізмом промоції подальшої вазоконстрикції. Крім того, було засвідчено, що ангіотензин II стимулює

оксидази непосмугованих м'язових клітин, що спричиняє підвищене вироблення супероксидних аніонів, які можуть викликати деградацію оксиду азоту. Деградація брадикініну через потужний ефект АПФ також посилює вазоконстрикцію, зменшуючи утворення або дію виробленого ендотелієм оксиду азоту. Може також зменшуватися фібринолітична активність через генерування інгібітора I активатора плазміногену. Це полегшує формування тромбу і далі активує ендотелію.

Таким чином, поліпшення, яке виявили на тлі застосування квінаприлу, може опосередковуватися через різноманітні механізми. Найважливіші механізми, імовірно, пов'язані з ефектами інгібіторів АПФ на ангіотензин II і брадикінін. Інгібування утворення ангіотензину II послаблює скорочення непосмугованих м'язових клітин, а також зменшує утворення супероксидних аніонів. Зрозуміло, що це приводить до меншої інактивації оксиду азоту. Крім того, відбувається інгібування розпаду брадикініну, і, таким чином, під дією брадикініну індукується вивільнення оксиду азоту ендотеліальними клітинами.

Послаблення ендотеліальної дисфункції під дією інгібіторів АПФ може допомогти пояснити позитивні ефекти інгібіторів АПФ щодо зменшення кількості ішемічних подій і необхідності реваскуляризації у дослідженнях SAVE і SOLVD. Хоча позитивні ефекти у цих дослідженнях можна пояснити частково зменшенням ступеня дисфункції лівого шлуночка, цінністю нашого дослідження є доведення того, що позитивні ефекти інгібіторів АПФ на ендотеліальну дисфункцію можна спостерігати навіть у пацієнтів, які не мають дисфункції лівого шлуночка.

Отже, інгібітори АПФ можуть відігравати роль у лікуванні стенокардії і німої ішемії міокарда, а також у зниженні частоти ішемії міокарда і необхідності реваскуляризації у пацієнтів, які не мають дисфункції лівого шлуночка, оскільки ендотеліальна дисфункція має важливе значення на ранніх етапах розвитку атеросклерозу і в патофізіології як симптоматичної, так і безсимптомної ішемії міокарда.

TREND є першим рандомізованим, подвійним сліпим, плацебо-контрольованим клінічним дослідженням, яке забезпечило нове патофізіологічне обґрунтування застосування інгібіторів АПФ з метою послаблення ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з ІХС, які не мають дисфункції лівого шлуночка.

G.V.J. Mancini, G.C. Henry, C. Macaya et al.
Circulation. 1996; 94: 258-265
Журнал «Медицина світу»,
серпень, 2005 р.

Опубліковано за підтримки Представництва
«Файзер Ейч. Сі.Пі.Корпорейшн» в Україні.

Скорочений переклад Володимира Павлюка

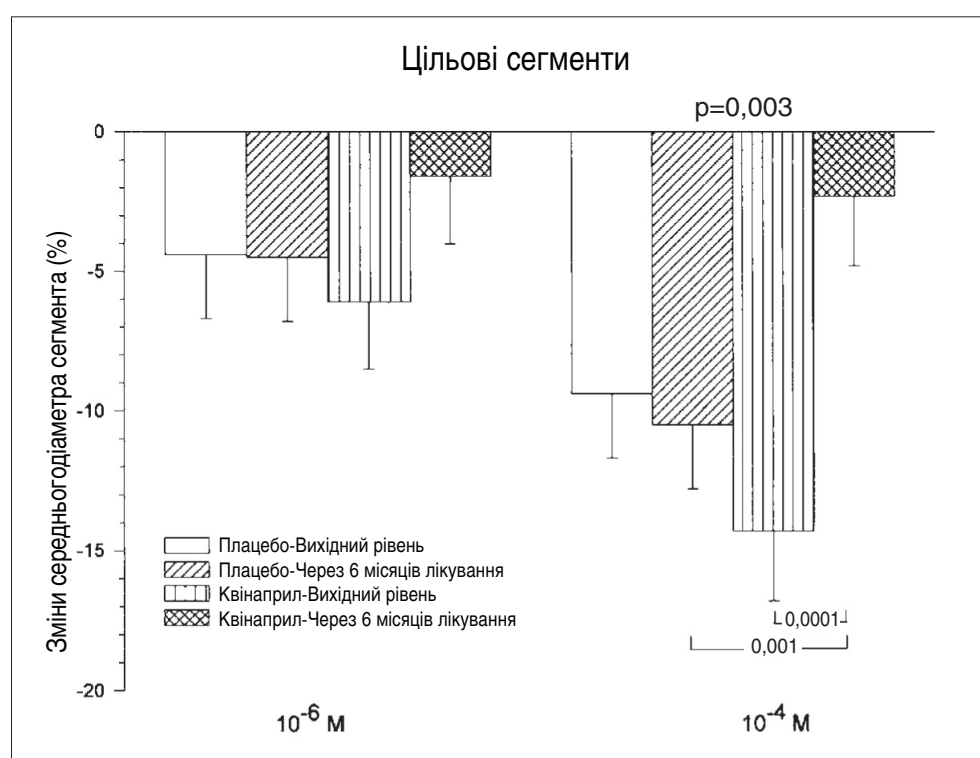


Рис. 2. Відсоток змін середнього діаметра цільового сегмента у кожній групі до і після лікування. Дані згруповано на основі концентрації ацетилхоліну. При дозі 10^{-4} моль/л група квінаприлу засвідчує поліпшення ($p=0,0003$). Констрикторна реакція у межах групи квінаприлу при цій дозі також суттєво зменшилась ($p<0,0001$), це ж стосується і відмінності у констрикторних реакціях у динаміці між групами квінаприлу і плацебо ($p<0,001$).

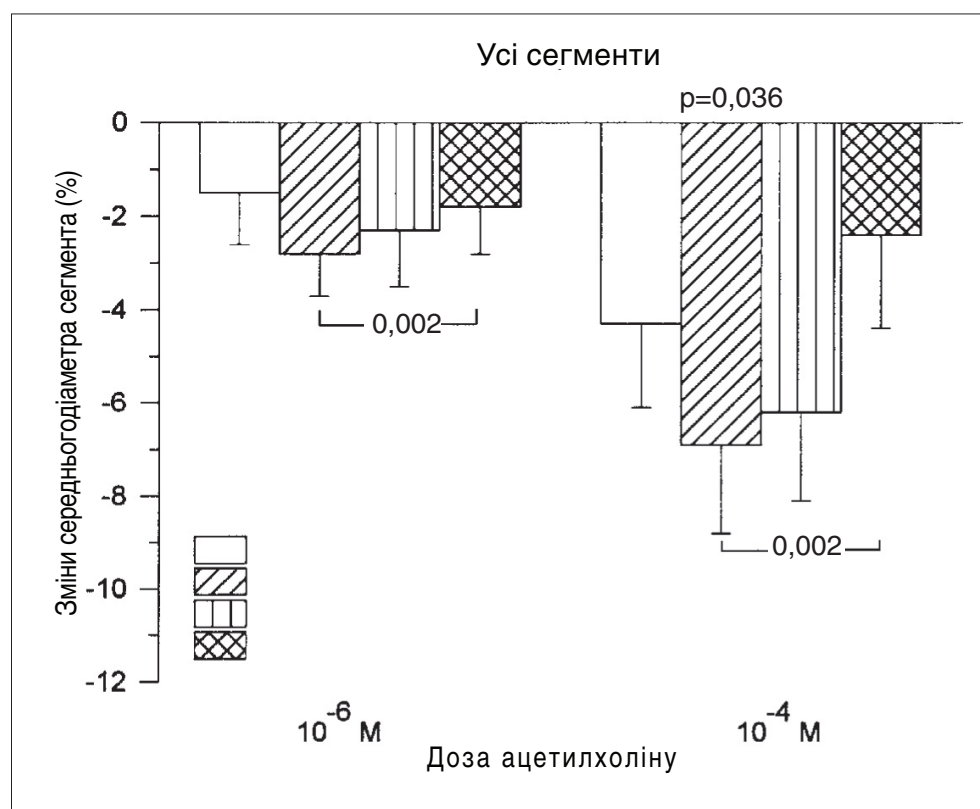


Рис. 3. Відсоток змін середнього діаметра сегмента для всіх сегментів (формат рисунка 2). Результати збігаються з аналізом на рисунку 2. Крім того, була суттєво менша констрикція через 6 міс у групі квінаприлу, ніж у групі плацебо, навіть при найнижчій концентрації ацетилхоліну.